

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXII

Aprile 2019

numero 4

CASO CONTRIBUTIVO

MENINGOENCEFALITE E TOSCANA VIRUS: QUANDO E PERCHÉ PENSARCI

Descrizione di un caso clinico

Gloria Marescotti*, Sara Dal Bo, Luca Casadio,
Giuseppe Vieni, Carlotta Farneti, Federico Marchetti

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna
*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@auslromagna.it

MENINGO-ENCEPHALITIS AND TOSCANA VIRUS: A CLINICAL CASE

Key words

*Meningitis, Meningoencephalitis, Toscana virus,
ArBo virus, Phlebotomus*

Abstract

Toscana virus is an endemic ArBo virus present in the countries of the Mediterranean basin. It may cause from asymptomatic or self-limiting febrile forms to cases of meningitis or meningoencephalitis that sometimes are complicated. Particularly in summertime in the Tuscany and Emilia-Romagna Regions (Italy) it is one of the main causes of aseptic meningitis in adults and children. The paper describes a typical case of Toscana virus meningitis in a 13-year-old girl to emphasise the importance of considering this virus, which is native to many Italian Regions, in a differential diagnosis with other pathogens that cause meningitis or meningoencephalitis during the summer season.

RIASSUNTO

Toscana virus è un ArBo (= *Arthropod-Borne*) virus endemico nei Paesi del bacino del Mediterraneo, causa di patologia nell'uomo, da forme asintomatiche o febbrili lievi autolimitanti a casi di meningite o meningoencefalite talora complicate; in particolare in Toscana ed Emilia-Romagna è una delle principali cause di meningiti asettiche durante il periodo estivo in adulti e bambini. Descriviamo un caso tipico di meningite da virus Toscana, in una ragazza di 13 anni, per enfatizzare l'importanza di porre tale virus, autoctono in molte Regioni italiane, in diagnosi differenziale con altri agenti patogeni causa di meningite o meningoencefalite durante la stagione estiva.

CASO CLINICO

Ragazza di 13 anni in abituale buona salute. Da tre giorni presenta febbre e intensa cefalea frontale, non responsiva a paracetamolo e ketorolac, con fono e fotofobia e difficoltà nel mantenimento della posizione eretta. La settimana precedente l'esordio dei sintomi, esposizione a zanzare e flebotomi durante un soggiorno presso un campo scout in provincia di Pesaro-Urbino. La ragazza appare sofferente, presenta lieve rigor terminale, decubito preferenziale sul fianco con arti inferiori flessi, faringe lievemente iperemico con tracce di essudato e numerosi segni di puntura alle gambe. Segno di Brudzinsky negativo. Emocromo, profilo biochimico e indici di flogosi nella norma (GB 6590/mm³, N 3660/mm³, L 1870/mm³, PCR 0,6 mg/dl). Si esegue rachicentesi: fuoriuscita di liquido limpido, incolore, caratterizzato da aumento della cellularità (280/mm³), protidorrachia lievemente aumentata (0,62 g/l) e glicorrachia nei limiti (LCR/plasma 0,6). Positiva, su liquor, la ricerca dell'RNA di Toscana virus, associata a sierologia positiva su sangue per anticorpi IgG e IgM anti-Ag Toscana. Durante la degenza la ragazza ha mantenuto buone condizioni generali e parametri vitali stabili, con scomparsa graduale spontanea della sintomatologia dopo 5 giorni dall'esordio dei sintomi. Non sono emerse complicanze.

DISCUSSIONE

Toscana virus è un ArBo virus appartenente al genere *Phlebovirus* della famiglia *Bunyaviridae*. Il suo genoma consiste in 3 segmenti (S - *small*; M - *medium*; L - *large*) codificanti rispettivamente proteine non strutturali e capsidiche, glicoproteine dell'*envelope* e un RNA polimerasi RNA-dipendente. Fu isolato inizialmente nel 1971 da *Phlebotomus perniciosus* (*P. perniciosus*) sul Monte Ar-

gentario (Grosseto, Italia), ma solo nel 1983 venne associato, per la prima volta, a patologia neurologica nell'uomo. Viene trasmesso all'uomo dal morso di femmine di flebotomi (*Figura 1*), in particolare delle specie *P. perniciosus* e *P. perfiliewi*, diffusi nel bacino del Mediterraneo¹. Se è stata sperimentalmente dimostrata la trasmissione transovarica del virus nei vettori, ancora non è chiaro il ruolo degli altri animali come potenziale serbatoio di Toscana virus. Da un lato, in letteratura, ci sono sempre più studi che documentano la presenza di anticorpi IgG anti-Toscana virus in diverse specie animali, in particolare nei cani, la cui sieroprevalenza si è dimostrata essere una efficace spia della circolazione del virus in molte aree^{2,3}. Dall'altro, in animali suscettibili di laboratorio è stata riscontrata una viremia molto bassa e transitoria, che contrasta con l'importante carica virale richiesta per infettare i flebotomi. Non è ancora chiaro se l'uomo o altre specie animali rivestano quindi un ruolo nell'ecologia del virus, infettando flebotomi naïve³.



Figura 1. Flebotomo.

Il virus è endemico nei Paesi che circondano il Mar Mediterraneo. In Italia e in Spagna è stata riportata la maggior parte dei casi nella popolazione residente o in viaggiatori; tuttavia l'incidenza sta aumentando anche in altri Paesi del Mediterraneo quali Portogallo, Francia, Bosnia-Herzegovina, Croazia, Kosovo, Grecia, Cipro, Israele, Algeria, Marocco e Iran^{1,3}. In Italia sono stati descritti casi in Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Umbria, Lazio, Campania e Sardegna; in particolar modo in Toscana e in Emilia-Romagna, il virus è risultato essere una delle principali cause di meningiti asettiche durante il periodo estivo in adulti e bambini (8-52% in Toscana^{1,3}, 15% in Emilia-Romagna^{4,5}, 5,6% in Campania⁶). Secondo uno studio pioniero, i casi neuroinvasivi in bambini (0-14 anni) causati da Toscana virus, nell'omonima Regione durante l'estate, sono risultati essere pari all'80% delle infezioni virali acute del sistema nervoso centrale⁷.

La malattia è soggetta a sorveglianza nazionale a partire dal 2010. I dati dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che nel 2016 sono stati notificati 34 casi umani di virus Toscana, di cui 28 in Emilia-Romagna, 3 casi in Lazio, 2 casi in Toscana e uno in Friuli Venezia Giulia (*Figura 2*)⁸.

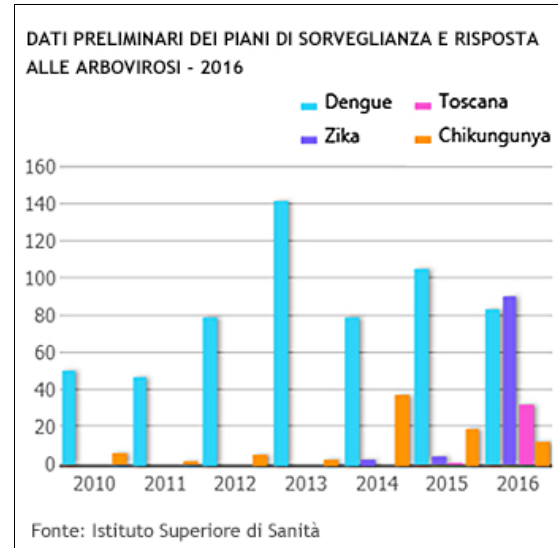


Figura 2. Dati preliminari dei Piani di sorveglianza e risposta alle arbovirosi (2016).

C'è una discrepanza fra questi dati e quelli riportati in diverse casistiche in letteratura, in particolare in Toscana (a Siena riportati fino a 37 casi di meningite Toscana virus-correlata nel 2006). È pertanto possibile che una parte dei casi non sia stata notificata. Essendo un ArBo virus, i casi umani si verificano nel periodo di massima attività del vettore con picco tra giugno e settembre, massimo nel mese di agosto⁹. I casi asintomatici sono più frequenti fra i bambini, a differenza dei casi con coinvolgimento del sistema nervoso, più tipici dell'età adulta¹.

Dal punto di vista clinico, il periodo di incubazione varia da qualche giorno a due settimane, influenzato dalla carica virale al momento dell'inoculo. La maggior parte delle infezioni consistono in forme asintomatiche o febbrili lievi autolimitanti. Questo può portare a sottostimare drasticamente il numero di forme non neuroinvasive legate al virus, in quanto non diagnostiche; dati in letteratura documentano infatti una più alta sieroprevalenza (in Toscana 19,8% negli adulti e 5,6% nei bambini) nella popolazione italiana rispetto al numero dei casi neuro-invasivi.

Il virus si caratterizza per uno spiccato neurotropismo ed è causa di meningiti e meningoencefaliti. Il sintomo di esordio più tipico è la cefalea (100%) che può essere accompagnata da febbre (76%-97%), nausea e vomito (67-88%), mialgia (18%) e un rash fugace eritematoso maculo-papulare. Possono sussistere segni di irritazione meningea (53-97%), alterazioni della coscienza, tremori e nistagmo. Possono concomitare leucocitosi o leucopenia. L'elettro-encefalogramma (EEG) può essere normale o manifestare un rallentamento generalizzato del ritmo. L'analisi del liquor cerebrospinale può mostrare un numero elevato di leucociti a predominanza linfocitaria e un possibile aumento delle proteine, mentre il livello di glucosio è normale. L'EEG e il liquido cerebrospinale si

normalizzano entro 1-2 mesi. La durata della sintomatologia è in media di 7-10 giorni e la prognosi è generalmente favorevole con risoluzione spontanea dei sintomi^{3,4,6,7}. Sono stati tuttavia riportati casi complicati ad esempio da paralisi transitoria del facciale (donna di 40 anni in benessere), da neuropatia periferica Guillain-Barré-like (uomo di 40 anni in abituale buona salute)¹⁰ e da stroke ischemico (quest'ultimo in due persone adulte rispettivamente in terapia immunosoppressiva post-trapianto renale e in terapia corticosteroidica per una malattia di Crohn)¹¹. Sono stati inoltre descritti due casi di meningoencefalite severa complicata da idrocefalo e da coinvolgimento sistemico (epatico, renale, linfoghiandola) con coagulazione intravascolare disseminata, in un fratello e una sorella di 16 e 19 anni rispettivamente¹².

Attualmente la metodica diagnostica *gold standard* è la ricerca del RNA virale mediante *real-time* PCR su liquido cerebrospinale³. La diagnosi sierologica mediante riscontro di IgM e IgG specifiche si è dimostrata molto affidabile in quanto è stato dimostrato che il 100% dei pazienti con malattia neuroinvasiva presenta questi anticorpi durante la fase acuta sintomatica. Le IgM persistono per 6 mesi dopo la risoluzione dei sintomi nel 71% dei casi, mentre le IgG sono ancora presenti dopo circa 2 anni nel 90% dei casi¹³.

Non esiste terapia specifica che è pertanto sintomatica. In uno studio italiano, 7 pazienti adulti o adolescenti con meningite o meningoencefalite da Toscana virus sono stati trattati a supporto con desametasone (0,4 mg/kg di peso corporeo/die) per 4 giorni dall'inizio dell'ospedalizzazione⁶. In letteratura, tuttavia, non sono attualmente disponibili ulteriori informazioni circa i benefici di tale terapia. La protezione ambientale (insetticidi, repellenti, zanzariere, abiti che coprono la maggior parte del corpo) rappresenta al momento la principale strategia di prevenzione⁸.

CONCLUSIONI

Il caso descritto è di una meningite da virus Toscana con andamento classico, a risoluzione spontanea, non complicato. Il virus non presenta sintomatologia patognomica e deve pertanto essere posto in diagnosi differenziale con altri agenti causa di meningite o meningoencefalite. Il caso vuole aumentare la consapevolezza sulla patologia legata a un virus autoctono in molte Regioni italiane, che rappresenta una delle principali cause di meningite asettica nel periodo estivo in adulti e bambini, rimasto forse per anni misdiagnosticato e poco soggetto a notifica. Talora la sua diagnosi richiede un alto indice di sospetto soprattutto in casi importati, provenienti da Regioni italiane in cui è endemico quali le Regioni del Centro Italia e l'Emilia-Romagna. Sebbene la diagnosi esiti nella maggior parte dei casi in una prognosi favorevole, è

necessario non sottovalutare possibili complicanze in particolare in persone a rischio, che sono principalmente gli immunodepressi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Cusi MG, Savellini GG, Zanelli G. Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. *The Open Virol J* 2010;4:22-28.
- [2] Dahmani M, Alwassouf S, Grech-Angelini S, Marié JL, Davoust B, Charrel RN. Seroprevalence of Toscana virus in dogs from Corsica, France. *Parasit Vectors* 2016;9(1):381.
- [3] Charrel RN, Bichaud L, de Lamballerie X. Emergence of Toscana virus in the Mediterranean area. *World J Virol* 2012;1(5):135-41.
- [4] Vocale C, Bartoletti M, Rossini G, et al. Toscana virus infections in Northern Italy: laboratory and clinical evaluation. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12(6):526-9.
- [5] Calzolari M, Angelini P, Finarelli AC, et al. Human and entomological surveillance of Toscana virus in the Emilia-Romagna region, Italy, 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2014;19(48):20978.
- [6] Di Nicuolo G, Pagliano P, Battisti S, et al. Toscana virus central nervous system infections in southern Italy. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):6186-8.
- [7] Braitto A, Corbisiero R, Corradini S, Fiorentini C, Ciufolini MG. Toscana virus infections of the central nervous system in children: a report of 14 cases. *J Pediatr* 1998;132(1):144-8.
- [8] Ministero della Salute. Arbovirosi, dati preliminari dei Piani di sorveglianza e risposta 2016. Ultimo aggiornamento: 28 marzo 2017.
- [9] Sambri V. Infezioni emergenti da ArBo virus in Italia. *Medico e Bambino* 2019;38(4):231-6.
- [10] Rota E, Morelli N, Immovilli P, De Mitri P, Guidetti D. Guillain-Barré-like axonal polyneuropathy associated with Toscana virus infection. A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(38):e8081.
- [11] Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Palop-Borrás B, Navarro-Marí JM. Unusual manifestation of Toscana virus infection, Spain. *Emerg Infect Dis* 2009;15(2):347-8.
- [12] Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, et al. Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):515-20.
- [13] Pierro A, Ficarelli S, Ayhan N, et al. Characterization of antibody response in neuroinvasive infection caused by Toscana virus. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(11):868-73.